Prüfung eines neuen Herzglykosids (Dihydrodigoxin) mit Hilfe des Belastungsvenendruckes

Heinrich Locher

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545804_0075

Aus der Medizinischen Poliklinik der
Universität München
Direktor Prof. Dr. Seitz

Prüfung eines neuen Herzglykosids (Dihydrodigoxin) mit Hilfe des Belastungsvenendruckes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Heinrich Locher
aus Ansbach

München 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Zöllner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Seitz

Dekan: Prof. Dr. Herrmann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.XII.1962

Prüfung eines neuen Herzglykosids (Dihydrodigoxin) mit Hilfe des Belastungsvenendruckes

REITER (10) beobachtete in pharmakologischen Versuchen beim dihydrierten Digoxin eine positiv inotrope Wirkung wie beim Digoxin. Gleichzeitig ergaben sich Hinweise, daß die therapeutische Breite des Dihydrodigoxins größer sein könnte. Diese pharmakologischen Ergebnisse sollten klinisch geprüft werden.

MARTINI (7), der die Prinzipien der klinisch-therapeutischen Prüfung von herzwirksamen Mitteln umrissen hat, unterscheidet eine qualitative und eine quantitative Untersuchung. Für die qualitative Untersuchung wird lediglich eine Diskontinuität in einem graphisch darstellbaren Krankheitsverlauf gefordert. Die klinisch jederzeit meßbaren und graphisch darstellbaren Kriterien einer Herzinsuffizienz sind Herzfrequenz, Pulszahl, ein eventuelles Pulsdefizit, Körpergewicht (nüchtern, 2mal wöchentlich) und Flüssigkeitsbilanz (konstante Flüssigkeitszufuhr und genaue Messung der Harnmenge). Auch die Beobachtung der weniger gut meßbaren Symptome - Oedeme, Zyanose, Dyspnoe, Stauungsorgane und Stauungsergüsse sowie gelegentlich pectanginöse Beschwerden - zeigt eine Besserung oder Verschlechterung des Krankheitsbildes an. Tritt durch das Medikament ein Knick in der Verlaufsrichtung der Kriterien ein und ist dieser Knick nach einer medikamentenfreien Zwischenbeobachtungszeit wiederholbar, so kann die Beurteilung des Medikamentes gesichert werden.

Die quantitative Untersuchungsmethode, die im Vergleich mit einem bereits bekannten Herzmittel besteht, verlangt Patienten in einem labilen Gleichgewichtszustand nahe an der Grenze der Dekompensation, sodaß geringe Änderungen der verabreichten Dosen Ausschläge zur Kompensation und zur Dekompensation hervorrufen können. Ein derartiger labiler Gleichgewichtszustand einer Herzinsuffizienz läßt sich nur durch eine Gleichartigkeit aller Lebensbedingungen

aufrechterhalten. Daher kann man quantitative Untersuchungen nur an stationären Kranken durchführen. Da jedoch auch die qualitative Untersuchung einer größtmöglichen Genauigkeit in der Beobachtung und im Gleichhalten der Bedingungen bedarf, ist die Prüfung herzwirksamer Mittel am ambulanten Krankengut allein durch die Beobachtung nicht gut möglich.

Die am konstantesten zu beobachtende (8) und die in erster Linie interessierende Wirkung der Digitalis ist eine Erhöhung der Kontraktionsstärke des insuffizienten Herzmuskels. Neben der rein klinischen Beobachtung haben deshalb für die Prüfung von herzwirksamen Mitteln alle jene Methoden Bedeutung, die die Auswurfmengen oder die Füllungsdrucke der Ventrikel direkt messen oder Rückschlüsse darauf ziehen lassen. Die einfachsten unblutigen Methoden sind die Schlagvolumenbestimmung mit dem Ballistokardiographen oder die röntgenologische Herzgrößenbestimmung, womit die Verkleinerung eines dekompensierten, dilatierten Herzens unter Digitalistherapie sichtbar gemacht werden kann.

Die intrakardiale Druckmessung ist vor allem von MC MICHAEL (8) bei der Prüfung herzwirksamer Medikamente angewandt worden. Durch intravenöse Gaben von Digoxin und Lanatosid C konnte er bei einigen seiner dekompensierten Patienten 20 bis 30 Minuten nach der Injektion einen Abfall des rechten Vorhofsdruckes erzielen. Diesem Abfall des Vorhofsdruckes folgte später ein Ansteigen des Minutenvolumens. COURNAND und seine Mitarbeiter (4) fanden bei ausgewählten Fällen einer Linksinsuffizienz einen Minutenvolumenanstieg ohne Veränderung des -normalen- venösen Füllungsdruckes. Hiermit wurde durch klinische Untersuchungen der pharmakologische Beweis erbracht, daß Digitaliskörper auf den insuffizienten Herzmuskel im Sinne einer Verbesserung der Kontraktilität wirken: In der kräftigeren Systole wird bei Linksdekompensation die Auswurfmenge erhöht und bei Rechtsinsuffizienz der venöse Füllungsdruck erniedrigt. Solche Katheteruntersuchungen sind also die exakteste Methode um die Einwirkung auf den Herzmuskel festzustellen. Für wiederholte Messungen, die zur Erkennung lang-

dauernder oder langsam eintretender Wirkungen nötig sind, ist aber die Katheteruntersuchung zu aufwendig und auf kardiologische Teams begrenzt.

Zur systematischen Untersuchung von herzinsuffizienten Patienten hat sich schon seit langem die Messung des peripheren Venendruckes angeboten. Allerdings eigneten sich nur Fälle von Rechtsinsuffizienz mit erhöhtem Ruhevenendruck. Es hat sich aber gezeigt, daß dieser bei einem großen Teil von Rechtsinsuffizienten nicht erhöht zu sein braucht. Erst die genauere Untersuchung des Belastungsvenendruckes erbrachte bessere und signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit einer Rechtsinsuffizienz und Herzgesunden oder kompensierten Herzkranken. Nach KÖNIG und ZÖLLNER (6) bringen speziell die Beobachtung der Abfallrate nach einer Belastung und der Halbminutenwert, d.i. die Erhöhung des Venendruckes über den in Ruhe gemessenen Wert eine halbe Minute nach Beendigung einer Belastung, genaue Kriterien für eine Rechtsinsuffizienz. Die im Halbminutenwert statistisch gesicherten Zahlen weisen bei einer Erhöhung über 30 mm Wasser über den in Ruhe gemessenen Wert nahezu mit Sicherheit, bei einer Erhöhung über 15 mm Wasser über den in Ruhe gemessenen Wert mit Wahrscheinlichkeit auf eine Rechtsinsuffizienz hin.

ZÖLLNER und KÖNIG (11) haben weiterhin die Strophanthin- und Digitoxinwirkung auf den Belastungsvenendruck untersucht und festgestellt, daß Strophanthin, Lanatosid C und Digitoxin die Abfallrate des Venendruckes nach Belastung und den Halbminutenwert in Richtung zum Gesunden hin verändern. In neueren, noch nicht veröffentlichten Untersuchungen konnte die Brauchbarkeit des Belastungsvenendruckes durch gleichzeitige Registrierungen des intraoesophagealen Druckes und des Venendruckes bestätigt werden. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die Abfallrate durch intrathorakale Druckänderungen - diese ließen sich durch den intraoesophagealen Druck erkennen, siehe (2) - nicht oder nur unwesentlich beeinflußt wird. Wir haben deshalb für die Prüfung der Wirksamkeit von Dihydrodigoxin bei unseren ambulanten Patienten die Methode der Belastungsvenendruckmessung gewählt.

Methode

Die Venendrucke, die wir in Rückenlage nach einer modifizierten Methode von MORITZ und TABORA (9) und in Seitenlage nach GAUER und SIEKER (3) durchführten, wurden über ein Statham strain-gauge Druckmanometer aufgenommen, durch einen HELLIGE - Trägerfrequenzmeßverstärker verstärkt und mit einem angeschlossenen Cardioscriptphotoschreiber fortlaufend registriert.

Der Untersuchungsgang für die Rückenlage war folgender: Der Patient lag flach auf einem feststehenden mit Schaumgummi gepolsterten Bett. Ein unter den Kopf geschobenes dünnes Kissen ermöglichte eine entspannte Lage. Vom Bettende her wurde ein DARGATZ-Fahrradergometer (Typ 333 nach Professor KNIPPING) so weit herangeschoben, daß der Patient die Pedale bequem erreichen und während eines kurzen Probetretens nicht abrutschen konnte. Als Gegenhalt dienten Schulterstützen. Sodann wurde in einigen Fällen zur Messung des Oesophagusdruckes ein mit flüssigem Paraffin gleitfähig gemachter elastischer, bei Abbiegungen sein Volumen kaum verändernder Gummikatheter mit einer Kaliberstärke von 2 mm und einer lichten Weite von 1,5 mm und zwei kurz vor dem Ende eingestanzten zusätzlichen Öffnungen durch die Nase bis zu 35 cm weit in den Oesophagus eingeführt, mit Leitungswasser durchgespült und an ein Druckelement (zweites Statham strain-gauge) luftblasenfrei angeschlossen. Gute Oscillationen am Registriergerät waren ein Beweis dafür, daß der Katheter richtig lag. Nach Einführen einer Flügelkanüle (1,20 - 1,50) in die Cubitalvene des etwas abduzierten, supinierten, zwanglos gestreckten und bequem gelagerten rechten Armes wurde ein 30 bis 50 cm langer, mit steriler physiologischer Kochsalzlösung gefüllter Polyaethyleninfusionsschlauch (INTRAFIX) an die Flügelkanüle und das andere Druckelement ebenfalls luftblasenfrei angeschlossen und über einen Dreiwegehahn durchgespült. Die Verstärkung wurde in ihrer Empfindlichkeit so eingestellt, daß die zu erwartenden Registrierungen noch innerhalb des Skalenbereiches des

Registriergerätes lagen. Die Höhen der an einam Stativ befestigten Druckelemente korrigierten wir später auf Vorhofshöhe.

Bei der Untersuchung in Seitenlage lag der Patient auf seiner rechten Seite; er konnte den rechten Arm durch eine genügend große Kerbe im Bett senkrecht nach unten hängen lassen und auf einer Stütze auflegen. Ein Abrutschen während der Tretarbeit verhinderten ein für die rechte Schulter angebrachtes hölzernes und gepolstertes Widerlager und ein vom Fahrradergometer zur linken Schulter gespannter Gurt. Die Oesophagusdruckmessung erfolgte auf dieselbe Weise wie in Rückenlage; die Cubitalvenendruckmessung wurde am hängenden Arm durchgeführt und ebenfalls auf Vorhofshöhe korrigiert.

10 bis 15 Minuten nach diesen Vorbereitungen ermittelten wir in 3 bis 5 Minuten den Ruhevenendruck. Ablesbare Werte erhielten wir durch eine im Trägerfrequenzmeßverstärker eingebaute Dämpfung der normalen Oscillationen (Normaldruck) auf mittlere Ausschläge (Mitteldruck). Die Tretarbeit war bei 35 bis 40 Umdrehungen pro Minute auf eine Leistung von 100 oder 200 Watt eingestellt und wurde je nach Leistungsfähigkeit der Patienten 2 bis 10 Minuten lang ausgeführt. Unmittelbar nach Beendigung der Tretarbeit wurden die Beine des Patienten wieder flach gelegt und darauf geachtet, daß der Patient eine entspannte Lage einnahm, Kopf und Arme nicht bewegte und mit offenem Mund atmete, um einen fortgesetzten Valsalvaeffekt zu vermeiden. Die Beobachtung des Venendruckabfalles nach der Tretarbeit dauerte in der Regel 10 Minuten.

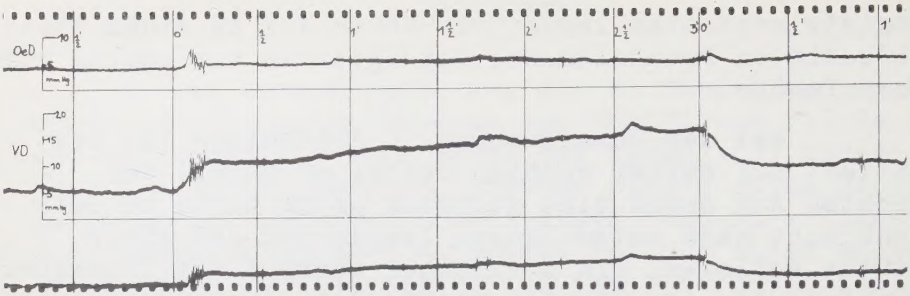

Abb. 1
Ausschnitt eines Filmes mit fortlaufender Oesophagusdruck- und Venendruckmessung kurz vor, während und kurz nach Tretarbeit. Obere Kurve: Oesophagusdruck; mittlere Kurve: Venendruck; untere Kurve: mathematischer Differenzdruck, der hier nicht auswertbar ist. Die beiden waagrechten Linien sind die Nullinien für Oesophagusdruck und Venendruck.

In dem demonstrierten Filmstück (Abb. 1) sind die Veränderungen des Venendruckes durch die Belastung erkennbar. Von geringen Schwankungen abgesehen, bleibt der Venendruck während Ruhe auf konstanter Höhe, bei Belastung steigt er kontinuierlich bis zur Endhöhe an, nach Belastung fällt er ab, erreicht aber in der ersten Minute, die hier nur dargestellt ist, den Ruhewert nicht. Der Oesophagusdruck bleibt vor, während und nach Belastung fast unverändert auf konstanter Höhe.

Die Belastung beginnt mit dem Anheben der Beine bei 0', die eigentliche Tretarbeit setzt erst bei Einschaltung des Normaldruckes (größere Ausschläge) ein. Um gute Ablesungen zu ermöglichen, wurde wieder auf Mitteldruck geschaltet. Nach Beendigung der Belastung schalteten wir nochmals kurz auf Normaldruck, damit sich die Werte des Venendruckabfalles und des Oesophagusdruckes rascher einspielen konnten. Bei Bewegung, Husten, Spülen von Kanüle und Oesophaguskatheter (um einer Verstopfung vorzubeugen) wurde ebenfalls auf Normaldruck geschaltet. Dadurch hatten wir einmal eine Markierung, zweitens verzinderten wir eine verzögerte Registrierung, wie sie beim Mitteldruck durch die eingeschaltete Dämpfung vorliegt. Oesophagusspasmen und Veränderungen durch das Spülen konnten somit rasch ausgeglichen und Verstopfungen und Anliegen der Kanüle an der Venenwand erkannt werden.

Die Auswertung des dargestellten Filmstreifens (Abb. 1) soll kurz erläutert werden: Von der Nullinie des VD aus wurden mit Hilfe der links vorne eingezeichneten Eichung die auf dem Film registrierten Werte abgelesen. Die in mm Quecksilber erhaltenen Werte wurden durch Multiplikation mit 13,5 in mm Wasser umgerechnet, mit dem Faktor des Höhenunterschiedes von Druckelement und Vorhofshöhe korrigiert und zeitgerecht in ein Ordinatensystem eingetragen. Mit dem OeD wurde ebenso verfahren, doch setzten wir den Mittelwert der während Ruhe erhaltenen Drucke gleich Null, sodaß wir in der oberen Kurve der Abb. 2 die Veränderungen von diesem Mittelwert aufzeichnen.

Abb. 2 wurde nach dem oben beschriebenen Vorgang aus dem Film, der in seinem Mittelstück in Abb. 1 dargestellt ist, erhalten. In Abb. 2 kommt im Gesamtverlauf der mit durchgezogener Linie gezeichneten Venendruckkurve deutlich zum Ausdruck, daß der Abfall des Venendruckes nach Belastung verzögert ist. Eine halbe Minute nach Belastungsende liegt der VD immer noch bei 234 mm Wasser, das sind bei einem Ruhewert von

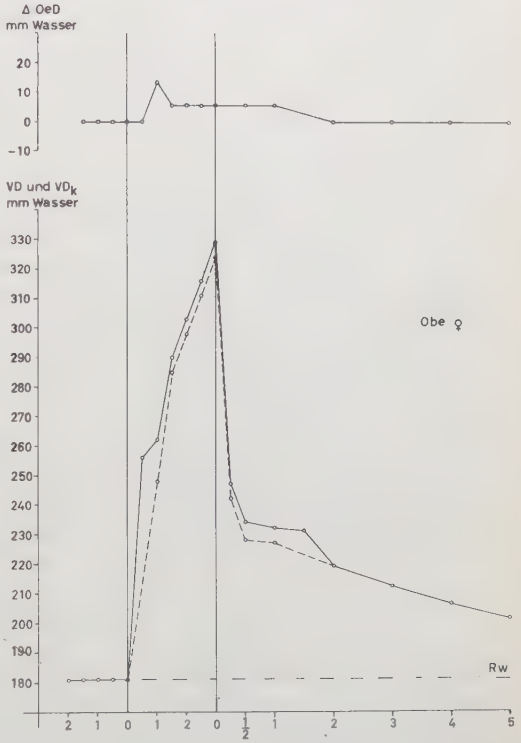

Abb. 2

Abb. 2 zeigt die nach dem Film in Abb. 1 ausgewertete Venendruckkurve. Rw = Ruhewert. Abszisse: Zeit in Minuten; (Tretarbeit in der Zeit zwischen den Senkrechten). Ordinate: oben Oesophagusdruck; unten Venendruck. Gemessener Venendruck = ausgezogene Linie; korrigierter Venendruck = gestrichelte Linie.

150 mm Wasser 50 cm Wasser Erhöhung über den Ruhewert. Selbst 5 Minuten nach Schluß der Belastung beträgt die Venendruckerhöhung über den Ruhewert 23 mm Wasser. Dieser deutlich verzögerte Abfall mit dem hohen Halbminutenwert ist das Kriterium für eine Rechtsinsuffizienz.

Mit dem vor, während und nach der Belastung praktisch auf gleicher Höhe bleibenden Oesophagusdruck kommt zum Ausdruck, daß der intrathorakale Druck, der in seinen Veränderungen durch den intraoesophagealen Druck dargestellt ist (2), keinen Einfluß auf den Venendruckabfall ausübt. Um dies zu veranschaulichen, wurde die Kurve des Δ Oed von der Kurve des VD subtrahiert und wir erhielten die gestrichelt dargestellte Kurve eines korrigierten Venendruckes (VD_k), die im wesentlichen den gleichen Verlauf zeigt wie die Kurve des VD.

Einteilung der Patienten

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: in eine Gruppe von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Rechtsinsuffizienz und in eine zwei Patienten umfassende Gruppe mit schwerer Rechtsinsuffizienz. Erforderlich war diese Einteilung schon rein klinisch durch den Umstand, daß die Patienten der ersten Gruppe fast ausschließlich dem ambulanten Krankengut angehörten, während die beiden Patienten der zweiten Gruppe strenge Bettruhe einhielten.

Ergebnisse

Die an 9 Patienten mit einer Rechtsinsuffizienz vor und nach Dihydrodigoxintherapie durchgeführten Belastungsvenendruckmessungen ließen in allen Fällen eine Einwirkung des Medikamentes erkennen. Bei den 7 Fällen einer leichten und mittelschweren Rechtsinsuffizienz wurde der zuerst verzögerte Abfall nach intravenöser Dihydrodigoxintherapie beschleunigt, sodaß die Mittelwertskurve sämtlicher Abfallraten nach der Therapie deutlich im

Bereiche des Gesunden lag. Auch die Halbminutenwerte wurden im selben Sinne verändert. Bei den 2 stationären Patienten mit einer schweren Rechtsinsuffizienz konnten die eben beschriebenen Wirkungen nicht erzielt werden. Doch hat sich durch Dihydrodigoxin eine wesentliche Senkung des Ruhevenendruckes erreichen lassen.

Der Besprechung im einzelnen seien zwei Fälle vorausgeschickt, die als Beispiele für die Methodik des Belastungsvenendruckes gelten können.

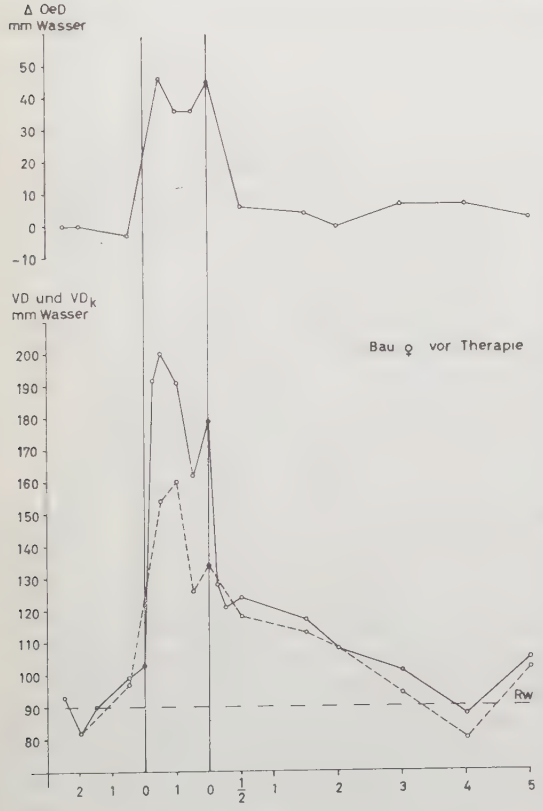

Abb. 3 stammt von einer 59jährigen Patientin mit einer mittelschweren Links- und Rechtsinsuffizienz bei Hypertonie und arteriosklerotischer Herzmuskelschädigung. Es bestand außerdem ein Altersdiabetes.
Die Zeichen der Rechtsinsuffizienz waren klinisch faßbar. In der Belastungsvenendruckuntersuchung ergab sich ein Halbminutenwert von 34 mm Wasser, somit war die Diagnose einer Rechtsinsuffizienz gesichert.

Abb. 3
Belastungsvenendruck vor Therapie. Die Abszisse gibt die Zeit in Minuten an. Zwischen den beiden Senkrechten liegt die Zeit der Tretarbeit. In der Ordinate sind die Venendruckwerte eingetragen. Dasselbe gilt für Abb. 4 .

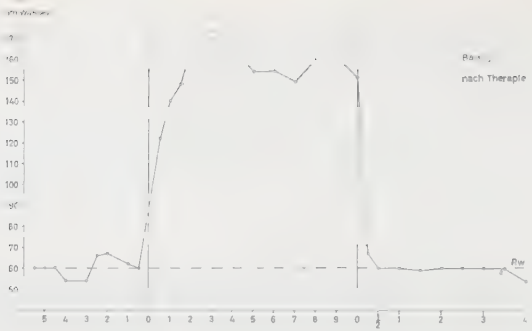

Abb. 4
Belastungsvenendruck nach Therapie.

Nach einer 21tägigen Therapie mit intravenösen Gaben von Dihydrodigoxin ist der Halbminutenwert mit 1 mm Wasser vollkommen normalisiert, es ist also eine Rekompensation eingetreten.(Abb. 4).

Ein zusätzlicher Beweis für die verbesserte Herzleistung ist auch darin zu sehen, daß die Belastungsdauer nach der Therapie wesentlich vergrößert werden konnte. In der Untersuchung vor Therapiebeginn war die Patientin nur 2 Minuten lang in der Lage die Tretarbeit zu leisten. Nach Beendigung der Therapie konnte die gleiche Tretarbeit auf 10 Minuten ausgedehnt werden.

In Abb. 3 soll neben der Demonstration einer pathologischen Belastungsvenendruckkurve gezeigt werden, daß der intrathorakale Druck während der Tretarbeit den Venendruck in seiner Höhe beeinflußt, daß jedoch die pathologische Abfallrate durch die Veränderungen des Oesophagusdruckes unbeeinflußt bleibt. Die durchgezogene Linie gibt den auf dem Film registrierten und in mm Wasser umgerechneten in der Cubitalvene gemessenen Druck wieder, die gestrichelte Linie stellt den korrigierten Venendruck dar. Dieser ist durch Subtraktion des Δ OeD von den Werten des VD errechnet.

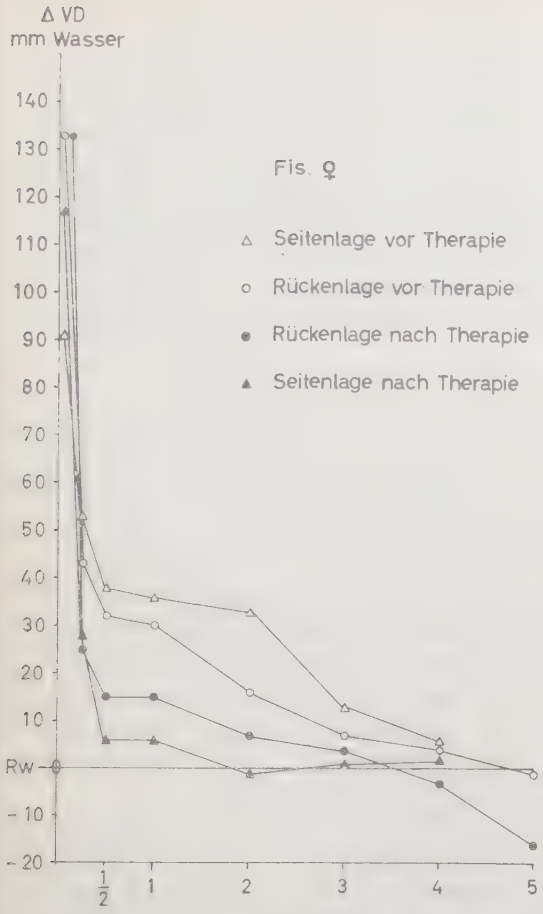

Abb. 5

Vergleichsmessungen in Rücken- und Seitenlage. Dargestellt sind die Abfallraten von einem bei Arbeit erhöhten Venendruck zum Ruhewert bei einer Patientin mit mittelschwerer Rechtsinsuffizienz vor und nach Therapie mit Dihydrodigoxin. Die in der Ordinate aufgetragenen Werte sind jeweils in einer Untersuchung in Rücken- und Seitenlage gemessen. Abszisse: Minuten nach Belastung.

Bei der Patientin Fis. (Abb. 5, Tab. I) wurde vor und nach Dihydrodigoxintherapie eine Belastungsvenendruckmessung in Rücken- und Seitenlage durchgeführt. Diese Paralleluntersuchung ergab die in Abb. 5 dargestellten Abfallraten. Vor der Therapie war die Abfallrate in beiden Lagen einstimmig verzögert. Nach 13tägiger Dihydrodigoxintherapie wurde in beiden Lagen eine Beschleunigung der Abfallrate deutlich meßbar. Die Halbminutenwerte betrugen vor der Therapie: in Rückenlage 32 mm Wasser (in Seitenlage 37 mm Wasser), nach der Therapie: in Rückenlage 15 mm Wasser (in Seitenlage 5 mm Wasser).

In den uncharakteristischen Zahlenwerten für den Ruhewert und die Endhöhe in Rücken- und Seitenlage vor und nach Therapie (Tab.I) kommt übrigens zum Ausdruck, daß aus der Beobachtung des Ruhewertes oder der am Ende einer Belastung erreichten Endhöhe keine bindenden Schlüsse gezogen werden dürfen. Die durch Beobachtung der Abfallrate und des Halbminutenwertes erkannte Rekompensation einer

Rechtsinsuffizienz hätte aus den Ruhewerten oder den Endhöhen nicht abgelesen werden können, da nach der Therapie der Ruhewert in Rückenlage gegenüber dem vor der Therapie um 30 mm Wasser höher lag und in Seitenlage nach der Therapie ein um 30 mm Wasser erniedrigter Ruhewert gefunden wurde. Die Endhöhen während der Belastung waren bei der Untersuchung in Rückenlage auf derselben Höhe, während in Seitenlage nach der Therapie eine um 26 mm Wasser höhere Endhöhe gemessen wurde.

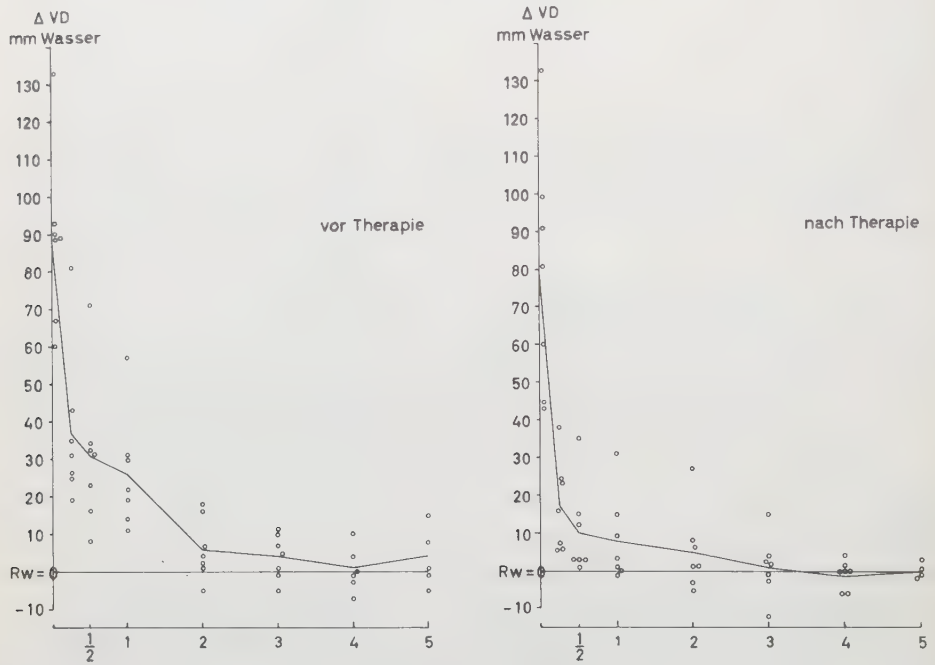

Abb. 6

Sammelkurve der Abfallraten bei 7 Fällen einer leichten bis mittelschweren Rechtsinsuffizienz vor und nach Dihydrodigoxintherapie. Die einzelnen Punkte stellen die in jedem Falle zum angegebenen Zeitpunkt gemessenen Werte der Abfallrate dar. In der Abszisse: Zeit in Minuten nach Belastung. Die ausgezogene Kurve verbindet die errechneten Mittelwerte in der Abfallrate dieser Fälle (Werte in Tab. II).

Da die Abfallrate und der Halbminutenwert als bessere Kriterien einer Rechtsinsuffizienz als der Ruhewert angesehen werden können, demonstrieren wir in Abb. 6 eine Sammelkurve von Venendruckabfallraten bei 7 Fällen einer mittelschweren Rechtsinsuffizienz vor und nach Dihydrodigoxintherapie. Dabei sind $\triangle$ VD, also die Erhöhungen über den Ruhewert, und nicht die Absolutwerte angegeben. Die zu Abb. 6 gehörigen Werte finden sich in Tabelle II.

Augenfällig zeigt Abb. 6 vor der Therapie in der Mittelwertskurve eine deutlich pathologische Abfallrate, die sich nach der Therapie mit Dihydrodigoxin normalisiert hat. Durch den durchschnittlichen Abfall des Halbminutenwertes von 31 auf 10 mm Wasser kommt auch rechnerisch die Einwirkung des Dihydrodigoxins zum Ausdruck. Ganz grob konnte dieses Ergebnis schon durch die Tatsache, daß die Belastungsdauer vergrößert werden konnte, festgestellt werden. Doch wurde in den Fällen 3 bis 7 darauf geachtet, daß die Belastungsdauer wegen der Vergleichsmöglichkeit annähernd gleich blieb.

Die einzeln gezeichneten Abfallraten bei diesen 7 Fällen zeigen in 6 Fällen vor und nach Therapie das in Abb. 6 geschilderte Verhalten. In einem Falle (6. Sch.A.) nahm die Abfallrate vor und nach Therapie einen pathologischen Verlauf. Obwohl der Halbminutenwert in diesem Falle nach der Therapie niedriger war als vor der Therapie, ist nach unseren Prinzipien, die für eine Rekompensation ein Absinken des Halbminutenwertes unter 15 mm Wasser verlangen, eine wesentliche Besserung nicht eingetreten.

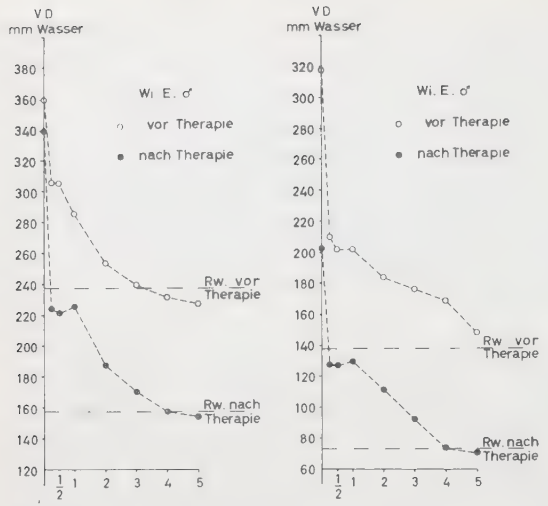

Abb. 7

Senkung der Ruhewerte durch Dihydrodigoxintherapie, dargestellt an 2 Fällen einer schweren Rechtsinsuffizienz. Keine Einwirkung auf die Abfallrate. Abszisse: Minuten nach Belastung; Ordinate: tatsächliche Venendruckwerte.

Zum Abschluß soll über 2 Patienten mit einer schweren Rechtsinsuffizienz berichtet werden (Abb. 7, Tab. III). Bei diesen beiden Patienten konnte eine 11- bzw. eine 14tägige Dihydrodigoxintherapie keine Veränderungen in der Abfallrate erzielen, auch klinisch ist nur eine Teilrekompensation eingetreten. Doch hat sich bei diesen beiden Patienten eine bemerkenswerte Erniedrigung des Ruhenendruckes eingestellt. In einem Falle sank der Ruhevenendruck von 238 auf 158 mm Wasser, im anderen Falle von 138 auf 73 mm Wasser. Im Gegensatz zu den Abbildungen 5 und 6 wurden in der Ordinate der Abb. 7 nicht Δ VD, d.h. Erhöhungen über den Ruhewert, eingetragen, sondern die Absolutwerte des Venendruckes nach Belastung.

Diskussion

In dieser Arbeit ist zunächst an zwei Beispielen demonstriert worden, daß der Oesophagusdruck durch eine Tretarbeit keine wesentlichen Veränderungen erfährt. Vor allem tritt in der Erholungsphase keine Änderung der Atemmittellage ein. Dieses Ergebnis ist wichtig für die Frage, ob der Venendruckabfall in der Erholungsphase durch intrathorakale Mitteldruckschwankungen beeinflußt ist und ob die Abfallrate und damit der Halbminutenwert tatsächlich repräsentativ für den

zentralen Venendruck bzw. sein Verhalten in der Erholungsphase ist.

In einer weiteren orientierenden Untersuchung ließ sich zeigen, daß das Verhalten des Venendruckes während und vor allem nach Belastung in Seitenlage gleich ist wie in der Rückenlage. Die Ruhevenendruckmessung in Seitenlage ist exakter als die in der Rükkenlage, weil von der Meßstelle in der Cubitalvene bis zum Vorhof eine ununterbrochene Flüssigkeitssäule besteht. Nach GAUER und SIEKER (3), die diese Methode eingeführt haben, entspricht deshalb der derart gemessene Druck genau dem zentralen Venendruck. (Die Durchführung einer Belastung in Seitenlage ist umständlicher, aber bei guter Mitarbeit der Versuchsperson im Prinzip möglich). Das gleiche Verhalten des Belastungsvenendruckes in Rücken- und Seitenlage kann also als Hinweis dafür genommen werden, daß die Abfallrate und der Halbminutenwert eine Parallelgröße des zentralen Venendruckes ist.

Die eigentliche Aufgabe der vorliegenden Arbeit war, mit Hilfe des Belastungsvenendruckes die Wirkung eines neuen Herzmittels zu prüfen. Aus den Einzelbeobachtungen und aus der Sammelkurve geht hervor, daß sich der pathologische Belastungsvenendruck nach Behandlung mit dem zu prüfenden Mittel normalisiert hatte. Die Abfallrate war bei den mittelschweren Rechtsinsuffizienzen bis auf einen Fall nach Behandlung beschleunigt, und der Halbminutenwert lag - außer bei diesem einen Fall - bei unter 15 mm Wasser, in den meisten Fällen jedoch unter 5 mm Wasser. Bei zwei Fällen einer schweren Rechtsinsuffizienz ist durch die Therapie eine Senkung des Ruhevenendruckes eingetreten. Die im Belastungsvenendruck ablesbare Rechtsinsuffizienz ist also im Sinne einer Rekompensation beeinflußt worden. In Analogie zu den Ergebnissen von ZÖLLNER und KÖNIG (11) mit Digitoxin, Lanatosid C und Strophanthin kann also gesagt werden, daß Dihydrodigoxin eine cardiotonische Wirkung hat und in der Lage ist die Leistungsfähigkeit eines insuffizienten Herzens wieder zu steigern. Die klinischen Beobachtungen, auf die in dieser Arbeit nicht

näher einzugehen war, erbrachten grundsätzlich das gleiche Ergebnis. Allerdings ist die rein klinische Beurteilung gerade bei den Fällen mit leichter Insuffizienz nicht so eindeutig. Der Grund hierfür liegt darin, daß einzelne Fälle z.B. nur eine geringe Lebervergrößerung oder nur leichte Ödeme hatten, die nicht immer ausschließlich kardial bedingt waren.

Mit den beschriebenen Untersuchungen konnte also gezeigt werden, daß Dihydrodigoxin eine gleiche Wirkung auf den Herzmuskel hat wie Digoxin. (Die Wirkungsintensität scheint allerdings geringer zu sein, wie aus den hier nicht näher beschriebenen Dosierungen und vor allem aus der Successivbehandlung mit Dihydrodigoxin und Digoxin bei schweren Herzinsuffizienten hervorging.) Die gewählte Methode - der Belastungsvenendruck - erwies sich dabei erneut als brauchbar. Sie war exakter als die klinische Verlaufsdiagnose allein.

Literaturnachweise

(1) COURNAND, A.,LEQUIME,J. und REGNIERS,P., L'insuffisance cardiaque chronique (Paris 1952)

(2) FRY,D.L.,STEAD,W.W.,EBERT,R.V.,LUBIN,R.J. und WELLS,H.S., J.Lab and Clin.Med. 40,664 (1952)

(3) GAUER,O.H. und SIEKER,H.O.,Circulation Res. 6, 74 (1956)

(4) HARVEY,R.M.,FERRER,M.I.,CATHCART,R.T.,RICHARDS, D.W.,COURNAND,A.,Amer.J.Med. 7, 439 (1949)

(5) KNEBEL,R.und WICK,E.,Zsch. Kreislaufforschung 46,271 (1957)

(6) KÖNIG,E.und ZÖLLNER,N.,Dtsch.Arch.klin.Med.204, 107 (1957)

(7) MARTINI,P.,Methodenlehre der therapeut.-klin. Forsch., 3 verb. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg (1953).

(8) MC MICHAEL,J.,Pharmakologie des Herzversagens, Darmstadt 53.

(9) MORITZ,F.u.D.v.TABORA,Dtsch.Arch.klin.Med.98, 475 (1910)

(10) REITER, persönliche Mitteilungen

(11) ZÖLLNER,N. und KÖNIG,E.,Zsch.Kreislaufforschung 46,271 (1957)

Tab. II Venendruckabfallraten in mm Wasser über dem Ruhewert am Ende und nach Belastung bei 7 Patienten mit mittelschwerer Rechtsinsuffizienz vor und nach Dihydrodigoxintherapie.

Patient	vor / nach Therapie	Dauer der Belastg.	Ruhewert mm W.	Endhöhe o	Minuten nach Belastung ¼	½	1	2	3	4	5
1.Bau. ♀	vor Ther.	2 Min.	9o	9o	31	34	31	18	11	-2	15
	nach 21tägiger Ther.	1o "	6o	91	7	1	1	1	1	-6	
2.But. ♀	vor Ther.	3 "	115	6o	19	8	14	6	1o	1o	8
	nach 24tägiger Ther.	1o "	1o7	43	23	3	-1	+1	o	-6	-1
3.Fis. ♀	vor Ther.	3 "	95	133	43	32	3o	16	7	4	-1
	nach 14tägiger Ther.	3 "	125	133	24	15	15	7	4	4	3
4.Ham. ♂	vor Ther.	4 "	83	89	35	31	22	2	4	-1	+1
	nach 35tägiger Ther.	5 "	67	44	14	13	9	5	2	o	o
5.Kra. ♂	vor Ther.	2 "	9	89	25	16	11	1	1		
	nach 8tägiger Ther.	3 "	3o	6o	6	3	o	-5	-12	o	
6.Sch.A. ♀	vor.Ther.	3,5"	65	93	81	71	57	4	-1	-7	-5
	nach 37tägiger Ther.	3,5"	62	81	38	35	31	27	15	1	-1
7.Soh.J. ♂	vor Ther.	2 "	15	67	26	23	19	-5	-5	o	
	nach 17tägiger Ther.	3 "	45	99	6	3	3	-3	-2	o	
Mittelwerte	vor Ther.		472	621	26o	215	184	42	27	4	18
			: 7	: 7	: 7	: 7	: 7	: 7	: 7	: 6	: 5
			69	88	37	31	26	6	4	1	4
	nach Ther.		496	551	118	73	58	33	8	-7	+1
			: 7	: 7	: 7	: 7	: 7	: 7	: 7	: 7	: 4
			71	79	17	1o	8	5	1	-1	o

Fis. ♀	Bel.-dauer Min.	Ruhe-wert mm W.	End-höhe o	Minuten nach Belastung ¼	½	1	2	3	4	5	
Rückenlage vor Therapie	3	95	133	43	32	3o	16	7	4	-1	mm W.
Rückenlage nach Therapie	3	125	133	25	15	15	7	4	-3	-16	über
Seitenlage vor Therapie	3	1oo	9o	52	37	35	32	12	5		Ruhe-
Seitenlage nach Therapie	3	7o	116	27	5	5	-2	o	1		wert

Tab. I Vergleichsmessungen in Rücken- und Seitenlage. Graphische Darstellung der Messungen in Abb. 5

2 Fälle einer schweren Rechtsinsuffizienz	Bel.-dauer Min.	Ruhe-wert	End-höhe	Minuten nach Belastung ¼	½	1	2	3	4	5
Wi.E. ♂ vor Therapie	2,5	238	36o	3o6	3o6	286	254	239	232	228
Wi.E. ♂ nach 11tägiger Ther.	3,5	158	34o	225	222	2o6	188	171	158	155
Wi.A. ♂ vor Therapie	2,5	138	318	21o	2o2	2o2	184	176	169	148
Wi.A. ♂ nach 14tägiger Ther.	5,o	73	2o3	128	127	13o	112	92	74	71

Tab. III. Die Werte dieser Tabelle sind in Abb. 7 graphisch dargestellt. (Venendruckwerte in Absolutzahlen!).

Mein bester Dank gilt Herrn Prof. Dr. Zöllner für die Überlassung von Untersuchungsräumen und Patientengut sowie Herrn Dr. Erwin König für die intensive fachliche Beratung.

Dank schulde ich ferner Fräulein Dr. Brigitte Schneider, die eine gute klinische Voruntersuchung und die Therapie durchführte. Fräulein Margherita Ennemoser besorgte dankenswerterweise sämtliche Formalitäten für meine Promotion.

Mein Lebenslauf

Als erster Sohn des Diplomlandwirtes Erwin Locher bin ich, Heinrich Rudolf Locher, am 8. Mai 1937 zu Schweinfurt am Main geboren. Nach auf Schwäbischer Alb verbrachter Kindheit und Volksschulzeit besuchte ich jeweils 3 Jahre die Oberschulen in Aalen/Württ., Gunzenhausen/Mfr. und Ansbach, wo ich an der Oberrealschule 1956 das Abitur ablegte. Zu Beginn des anschließenden Medizinstudiums in Erlangen, wo ich bis zum Physikum blieb, wirkte ich nebenbei am Collegium Alexandrinum am Studium generale mit. Das erste klinische Semester hörte ich in Graz/Stmk. Bis zum im August 1962 bestandenen Staatsexamen studierte ich in München. Seit September 1962 bin ich Medizinalassistent an der Chirurgischen Klinik der Stadt Augsburg.

Ansbach, Phil.Zornstraße 36 im November 1962